

REC'D 25 JAN 2005

WIPO

PCT

PCT/KR 2005 / 0 0 0 0 6 6

RO/KR 10. 01.2005

대한민국 특허청
KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

출원번호 : 10-2004-0001597
Application Number

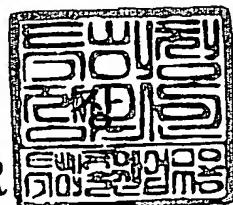
출원년월일 : 2004년 01월 09일
Date of Application
JAN 09, 2004

출원인 : 한미약품 주식회사
Applicant(s) HANMI PHARM. IND. CO., LTD.

2005년 01월 05일

특허청

COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2004.01.09
【발명의 명칭】	세푸록сим 악세틸 과립 및 이의 제조방법
【발명의 영문명칭】	CEFURONIME AXETIL GRANULE AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF
【출원인】	
【명칭】	한미약품 주식회사
【출원인코드】	1-1998-004411-2
【대리인】	
【성명】	이현실
【대리인코드】	9-1999-000366-5
【포괄위임등록번호】	1999-056327-8
【대리인】	
【성명】	장성구
【대리인코드】	9-1998-000514-8
【포괄위임등록번호】	1999-023919-6
【발명자】	
【성명의 국문표기】	우종수
【성명의 영문표기】	WOO, Jong Soo
【주민등록번호】	670927-1691628
【우편번호】	440-300
【주소】	경기도 수원시 장안구 정자동 914 대월마을 821-105
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	장희철
【성명의 영문표기】	CHANG, Hee Chul
【주민등록번호】	741204-1009910
【우편번호】	441-360
【주소】	경기도 수원시 권선구 고색동 290-4 302호
【국적】	KR
【심사청구】	청구

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사 를 청구합니다. 대리인
이현실 (인) 대리인
장성구 (인)

【수수료】

【기본출원료】	25 면	38,000 원
【가산출원료】	0 면	0 원
【우선권주장료】	0 건	0 원
【심사청구료】	10 항	429,000 원
【합계】		467,000 원

【요약서】

【요약】

본 발명은 생체이용률이 높고 안정성이 우수하며, 고미가 차폐된 세푸록심 악세틸 과립 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 비결정질 세푸록심 악세틸 고형분산체 또는 무정형 세푸록심 악세틸, HLB가 1 내지 8 범위이고 융점이 35 내지 80 °C인 비이온성 계면활성제, 및 봉해제를 혼합 용융시켜 제조한 세푸록심 악세틸 과립을 제공한다. 본 발명에 따른 세푸록심 악세틸 과립은 약물의 안정성이 우수하고, 쓴맛이 효과적으로 차폐되어 복약순응도가 개선되며, 재현성 있는 생산이 가능하여, 세푸록심 악세틸의 경구투여에 유용하게 사용될 수 있다.

【대표도】

도 1

【명세서】

【발명의 명칭】

세푸록심 악세틸 과립 및 이의 제조방법{CEFUROXIME AXETIL GRANULE AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명에 따른 세푸록심 악세틸(cefuroxime axetil) 제제와 비교제제(진네트^R정, GSK사)의 수중분산시 시간 경과에 따라 방출되는 약물의 양을 비교한 결과이고,

도 2는 본 발명에 따른 세푸록심 악세틸 제제와 비교제제(진네트^R정)의 용출시험 결과이고,

도 3은 본 발명에 따른 세푸록심 악세틸 제제와 비교제제(진네트^R정)의 투여시 시간경과에 따른 약물의 혈중농도를 비교한 결과이다.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<4> 본 발명은 생체이용률이 높고 안정성이 우수하며 복약순응도가 높은 세푸록심 악세틸 과립 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

<5> 세푸록심 악세틸(Cefuroxime axetil)은 광범위한 그람 양성 및 음성 미생물에 대해 고활성을 나타내는 세팔로스포린계 경구용 항생물질이다. 세푸록심 악세틸에는 보통 3가지 형태의 다형성이 존재하는데, 약 180 °C의 융점을 가지는 결정형, 약 135 °C의 융점을 가지는 고융점 유사 무정형, 및 약 70 내지 95 °C의 융점을 가지는 저융점 유사 무정형이 있다. 세푸록심 악세틸은 우수한 항균 활성에도 불구하고 건조시럽으로 제조하는 데에 있어서 두 가지 고려해야 할 사항이 있다.

<6> 첫째, 원료약물 자체의 결정형으로 인해 난용성이며 약물 자체의 특징상 수용성 매질과의 접촉에 의해 겔상을 형성하므로 용해속도 및 위장관에서의 흡수가 저해되는 문제점이 있다.

<7> 이러한 문제점을 개선하기 위해 본 발명자들은 이미 한국 등록특허 제 342943 호에 기재된 바와 같이 용해속도 및 생체이용률이 향상된 비결정질 세푸록심 악세틸 고형분산체를 제조한 바 있으며, 이는 제제화하거나 원료자체로서 사용될 수 있다.

<8> 둘째, 우수한 항균 활성에도 불구하고 과립제제에 통상적으로 가하는 감미제 및 향미제에 의해서는 차폐될 수 없는 약물 자체의 매우 쓴맛으로 인해 어린이뿐만 아니라 일반 성인 환자들도 경구로 복용하기를 꺼리는 문제점이 있다.

<9> 글락소스미스클라인(GSK)사의 한국 특허 공개 제 1999-0009097 호에는, 세푸록심 악세틸의 쓴맛을 차폐하기 위해 스테아린산을 용융한 것에 약물을 분산시켜 분무 건조하고, 생성물을 저온의 공기 기류를 사용하여 냉각함으로써 과립을 제조하는 방법이 개시되어 있다. 그러나, 상기 방법으로 제조한 과립은 물에 분산시켜

복용하게 되어 있으나 스테아린산 자체의 물성으로 인해 물에 부유하므로 균질성이 없어 복용 시 일정량을 취하기 어려운 문제점이 있다. 또한, 복용 후 첫맛은 감미제와 향에 의해 고미가 어느 정도 차폐되나 뒷맛이 매우 써서 특히 유아의 복약순응도가 낮은 단점이 있다.

<10> 이에 본 발명자들은 기존 방법의 단점을 극복할 수 있는 새로운 방법을 연구한 결과, 무정형 세푸록심 악세틸, HLB의 범위가 1 ~ 8이고 용점이 35 ~ 80 °C인 비이온성 계면활성제 및 봉해제를 포함하는 경구투여용 조성물을 개발하고, 상기 조성물이 복용이 용이하며 재현성 있게 쓴맛을 차폐하고, 우수한 안정성 및 양호한 방출성을 나타냄을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<11> 본 발명의 목적은 용출률과 안정성이 우수하며 효과적으로 쓴맛을 차폐하여 복용이 용이한 세푸록심 악세틸 과립을 제공하는 것이다.

<12> 본 발명의 다른 목적은 상기 과립의 제조방법을 제공하는 것이다.

【발명의 구성】

<13> 상기 목적에 따라 본 발명에서는, 비결정질 세푸록심 악세틸 고형분산체 또는 무정형 세푸록심 악세틸, HLB가 1 내지 8이고 용점이 35 내지 80 °C인 비이온성 계면활성제, 및 봉해제를 혼합 용융시켜 제조된 세푸록심 악세틸 과립을 제공한다.

<14> 또한, 본 발명에서는 1) HLB가 1 내지 8 범위이고 용점이 35 내지 80 °C인 비이온성 계면활성제에 열을 가해 용융시키는 단계; 2) 단계 1)의 용융된 계면활성제에 비결정질 세푸록심

악세틸 고형분산체 또는 무정형 세푸록심 악세틸과 봉해제의 혼합물을 첨가하여 분산시키는 단계; 및 3) 단계 2)의 용융혼합물을 냉각시킨 후 일정한 크기로 분쇄하여 과립을 제조하는 단계를 포함하는, 세푸록심 악세틸 과립의 제조 방법을 제공한다.

<15> 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

<16> 본 발명에 따른 세푸록심 악세틸 과립은 비결정질 세푸록심 악세틸 고형분산체 또는 무정형 세푸록심 악세틸, HLB가 1 내지 8 범위이고 융점이 35 내지 80 °C인 비이온성 계면활성제, 및 봉해제를 필수 구성성분으로 하여 제조할 수 있으며, 제제화를 돋기 위해 HLB 8 이상인 비이온성 계면활성제, 피복물질 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 부가적인 구성성분으로 포함할 수 있다.

<17> 상기 경구투여용 조성물의 각 구성성분을 설명하면 하기와 같다.

<18> (1) 세푸록심 악세틸

<19> 본 발명의 활성성분으로는 세푸록심 악세틸을 사용한다. 등록특허 제 342943 호에 기재된 방법으로 제조된 비결정질 세푸록심 악세틸 고형분산체, 또는 무정형 세푸록심 악세틸 원료가 바람직하다. 이들은 결정형 세푸록심 악세틸과 똑같이 쓴맛이 나지만, 무정형이므로 용해성이거나 용출성이 매우 양호한 장점이 있다.

<20> (2) HLB가 1 내지 8 범위이고 융점이 35 내지 80 °C인 비이온성 계면활성제

<21> 본 발명의 조성물에 사용되는 비이온성 계면활성제는 세푸록심 악세틸의 쓴맛을 차폐할 수 있는 제제를 얻는데 필수적인 성분이다. 35 내지 80 °C의 저융점을 갖는 비이온성 계면활성제를 사용하면 저온에서 용융이 이루어질 수 있으므로 제조 과정이 용이하게 되고 약물의 분

해를 억제하여 안정성을 확보할 수 있다. 특히, HLB(Hydrophilic Lipophilic Balance)의 범위가 1 내지 8인 비이온성 계면활성제는 오일의 성질이 강한 계면활성제로 물과의 친화성이 매우 적어 봉해제를 함께 사용할 경우 물을 머금은 채 며칠 이상을 보관하더라도 쉽게 봉해가 이루어지지 않아 약물의 용출이 방지된다.

<22> HLB가 1 내지 8 범위이고 융점이 35 내지 80 °C인 비이온성 계면활성제 중에서 의약품에 사용할 수 있는 모든 계면활성제가 본 발명에 사용될 수 있다. 그 중 본 발명의 목적에 적합한 대표적인 예는 다음과 같다.

<23> 1) 친수성부가 폴리올류인 당류 및 그 유도체

<24> 대표적인 것으로 자당지방산 에스테르(Sucrose fatty acid esters; 37318-31-3)가 있다. 수크로즈 에프 에이 에스테르(SUCROSE F.A.ESTER (DK ES. F-20W))라는 상품명(일본 Dai-ichi Kogyo Seiyaku사)으로 시판되고 있으며, HLB 값은 약 2이고, 융점이 약 65~68 °C인 유지성 담체이다.

<25> 2) 친수성부가 솔비탄인 지방산류 (Sorbitan fatty acid esters)

<26> 대표적인 것으로 솔비탄 모노팔미테이트, 솔비탄 모노스테아레이트 및 솔비탄 트리스테아레이트 등이 있다. 상품명 SOLFA-400, SOLFA-600 및 SOLFA-650(Illshin emulsifier사)으로 시판되고 있으며, HLB 값은 각각 6.7, 4.7 및 2.1이고, 융점은 각각 약 47~52 °C, 58~60 °C 및 55~65 °C인 유지성 담체이다.

<27> 3) 프로필렌글리콜 지방산 에스테르류 (Propylene glycol fatty acid esters)

<28> 대표적인 것은 알도(Sampoong BnF사)라는 상품명으로 시판되고 있으며, 융점이 약 38~50 °C인 유지성 담체이다.

<29> 이외에도 HLB가 1 내지 8 범위이고 융점이 35 내지 80 ℃인 비이온성 계면활성제로 세푸록심 악세틸의 쓴맛을 차폐할 수 있는 계면활성제는 사실상 모두 적용 가능하다.

<30> 본 발명에 따른, HLB가 1 내지 8 범위이고 융점이 35 내지 80 ℃인 비이온성 계면활성제는 악리학적 활성 성분인 세푸록심 악세틸 1 중량부에 대해 0.5 내지 50 중량부, 바람직하게는 1 내지 20 중량부의 양으로 사용할 수 있다.

<31> (3) HLB 8 이상인 비이온성 계면활성제

<32> 본 발명에서 HLB 8 이상인 비이온성 계면활성제는 친수성을 증가시켜, 오일이나 왁스에 가까운 성상을 나타내는 HLB가 1 내지 8 범위이고 융점이 35 내지 80 ℃인 비이온성 계면활성제가 수중에서 안정하게 유화분산되도록 하여 방출성을 높이는 역할을 한다. 상기와 같은 효과를 나타내는 한, 약학적으로 허용되는 HLB 8 이상인 비이온성 계면활성제는 어느 것이나 사용할 수 있으며, 예를 들면 하기와 같은 성분이 사용될 수 있다.

<33> 1) 천연 또는 수소화 식물성 오일과 에틸렌 글리콜의 반응 생성물:

<34> 폴리옥시에틸렌 글리콜화된 천연(polyoxyethylene glycolated natural) 또는 수소화된 식물성 오일(hydrogenated vegetable oils)로서, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 글리콜화된 천연 또는 수소화된 피마자유(castor oils) 등이 있으며, 크레모포어(Cremophor, BASF사) 또는 HCO(Nikkol사)라는 상품명으로 시판되고 있다.

<35> 2) 폴리옥시에틸렌-솔비탄-지방산 에스테르류(polyoxyethylene-sorbitan-fatty acid ester):

<36> 모노 또는 트리 라우릴, 팔미틸, 스테아릴 또는 올레일의 에스테르로 트윈 (Tween, ICI 사)이라는 상품명으로 시판되고 있다.

<37> 3) 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르류(polyoxyethylene fatty acid ester):

<38> 폴리옥시에틸렌 스테아르산 에스테르(polyoxyethylene stearic acid ester)로 미리즈 (Myrij, ICI사)라는 상품명으로 시판되고 있다.

<39> 4) 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌(polyoxyethylene-polyoxypropyl-

<40> ene) 블록 공중합체:

<41> 폴록사머(Poloxamer, BASF사), 플루로닉(Pluronic, BASF사) 또는 루트롤 (Lutrol, BASF 사)이라는 상품명으로 시판되고 있다.

<42> 5) 소듐 디옥틸설포숙시네이트(sodium dioctylsulfosuccinate) 또는 소듐 라우릴 설페이트(sodium lauryl sulfate)

<43> 6) 프로필렌 글리콜 모노- 또는 디-지방산 에스테르류(propylene glycol mono- or di-fatty acid ester):

<44> 예를 들면, 프로필렌 글리콜 디라우레이트(propylene glycol dilaurate), 프로필렌 글리콜 리시놀레이트(propylene glycol ricinoleate), 프로필렌 글리콜 카프릴릭-카프릭산 디에스테르(상품명: Myglyol 840, Huls사) 등이 사용될 수 있다. 상기에 나열한 계면활성제 중, 특히 수소화 식물성 오일의 폴리옥시에틸렌 생성물, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 및 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르 등이 바람직하다.

<45> 본 발명의 HLB 8 이상인 계면활성제는 세푸록심 악세틸 1 중량부에 대해 0.01 내지 10 중량부, 바람직하게는 0.05 내지 2 중량부의 양으로 사용할 수 있다.

<46> (4) 봉해제

<47> HLB가 1 내지 8 범위이고 융점이 35 내지 80 ℃인 비이온성 계면활성제가 신속히 봉해되어 목적하는 용출을 나타내는데 필요한 성분으로 봉해제가 사용되며, 이러한 목적으로 사용될 수 있는 봉해제는 하기와 같다.

<48> 1) 미세결정 셀룰로오스

<49> 2) 가교화된 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스

<50> 3) 가교화된 폴리비닐 피롤리돈

<51> 4) 이온교환수지, 특히 엠버라이트(amberlite) IRP-88

<52> 5) 알긴산(alginic acid)

<53> 6) 소듐 스타치 글리콜레이트(sodium starch glycolate)

<54> 이들 성분 중에서 가장 바람직한 성분으로는 알긴산이 사용된다.

<55> 본 발명의 봉해제는 세푸록심 악세틸 1 중량부에 대해 0.1 내지 40 중량부, 바람직하게는 0.2 내지 20 중량부의 양으로 사용할 수 있다.

<56> (5) 피복물질

<57> 본 발명의 HLB가 1 내지 8 범위이고 융점이 35 내지 80 ℃인 비이온성 계면활성제를 함유한 과립을 필요에 따라 적절한 피복물질을 사용하여 통상적인 방법으로 피복할 수 있다. 이러한 목적에 사용될 수 있는 피복물질로는 세푸록심 악세틸을 보호하기 위한 장용성 물질이 바람직하다.

<58> 본 발명에서 사용될 수 있는 피복물질의 대표적인 예는 하기와 같다.

<59> 장용성 피복물질의 대표적인 예로는 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로즈 아세테이트 프탈레이트, 셀락 (shellac), 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산-에틸아크릴레이트 공중합체 등을 들 수 있다.

<60> 본 발명의 피복물질은 세푸록심 악세틸 1 중량부에 대해 0.2 내지 20 중량부, 바람직하게는 0.2 내지 10 중량부의 양으로 사용할 수 있다.

<61> (6) 약학적으로 허용가능한 첨가제

<62> 본 발명에 따른 경구투여용 조성물은 통상적인 방법에 따라 산제, 건조시럽제 및 과립제와 같은 약학적 제형으로 제제화할 수 있으며, 제제화를 돋기 위해 기타 약학적으로 허용가능한 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 첨가제의 대표적인 예로는, 설탕과 같은 당류, 검류와 같은 점도 조절제, 유화제, pH 조정제, 기타 산제 등에 사용 가능한 분말 부형제 등을 들 수 있고, 추가로 방향제, 착색제, 감미제 등이 첨가될 수 있다.

<63> 제제화에 필요한 약학적으로 허용가능한 첨가제는 세푸록심 악세틸 1 중량부에 대해 0.01 내지 100 중량부, 바람직하게는 0.02 내지 50 중량부의 양으로 사용할 수 있다.

<64> 또한, 본 발명은 용융시킨 HLB 1 내지 8 범위이고 용점이 35 내지 80 °C인 비이온성 계면활성제에 비결정질 세푸록심 악세틸 고형분산체 또는 무정형 세푸록심 악세틸 및 봉해제를 첨가해 혼합한 후 과립을 제조하는 단계를 포함하는, 상기 세푸록심 악세틸 과립의 제조방법을 제공한다.

<65> 본 발명의 세푸록심 악세틸 과립의 제조방법은

<66> 1) HLB가 1 내지 8 범위이고 융점이 35 내지 80 °C인 비이온성 계면활성제를 열을 가해 용융시키는 단계;

<67> 2) 용융시킨 비이온성 계면활성제에 비결정질 세푸록심 악세틸 고형분산체 또는 무정형 세푸록심 악세틸과 봉해제의 혼합물을 첨가하여 분산시키는 단계; 및

<68> 3) 단계 2)의 용융혼합물을 냉각시킨 후 일정한 크기로 분쇄하여 과립을 제조하는 단계를 포함한다.

<69> 단계 1)에서 용융 온도는 60 내지 75 °C가 바람직하다. 또한, 단계 1)에서 HLB 8 이상인 비이온성 계면활성제를 추가로 첨가하여 용융시킴으로써, 본 방법으로 생성된 과립이 수중에서 안정하게 유화 분산되게 하며 방출성을 높일 수 있다. 제조된 과립을 경구투여용 혼탁액의 형태로 사용하기 위해서는, 단계 3)에서 입자의 크기를 45 내지 60 메쉬(mesh)로 조절하는 것이 바람직하다. 45 내지 60 메쉬 입자의 수율을 증가시키기 위하여 45 메쉬 스크린을 통과 하지 못하는 과립을 추가로 분쇄시킬 수 있다.

<70> 상기와 같이 제조된 본 발명의 세푸록심 악세틸 과립은 복용이 용이하며 재현성 있게 쓴 맛을 차폐하고, 우수한 용출률 및 안정성을 나타내며, 양호한 방출성을 나타낸다.

<71> 상기 방법으로 제조된 과립을 필요에 따라 통상적인 약제학적 방법으로 피복하거나, 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합하여 다양한 형태로 제제화 할 수 있다.

<72> 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.

<73> 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정 되는 것은 아니다.

<74> <실시예 1> 세푸록심 악세틸 과립의 제조 1

<75> (단계 1) 비결정질 세푸록심 악세틸 고형분산체의 제조

<76> 결정형 세푸록심 악세틸 100 중량부 및 트원 80 16.63 중량부를 아세톤에 녹이고 여기에 이산화규소 16.63 중량부를 가하고 잘 분산시켰다. 이 분산액을 분무건조기를 이용하여 입구 온도 45 ℃와 출구 온도 37 ℃의 조건하에 분무건조시켜 고형분산체를 제조하였다. 고형분산체를 30 내지 40 ℃에서 약 3시간 동안 건조시켜 잔류 용매를 제거하였다.

<77> (단계 2) 세푸록심 악세틸 과립의 제조

<78> 비이온성 계면활성제인 자당지방산 에스테르(sucrose fatty acid ester, Dai-ichi Kogyo Seiyaku사) 231 g과 비이온성 계면활성제인 폴록사머 407 (poloxamer) 14 g을 혼합하고 약 75 ℃로 가열하여 용융시켰다. 이를 냉각시키면서 완전히 굳어지기 전에 단계 1에서 제조한 비결정질 세푸록심 악세틸 고형분산체 56 g과 봉해제로서 알긴산(상품명 켈라시드, 미국 ISP사) 231 g을 첨가하여 연합하여 완전히 분산시킨 후 완전히 냉각시키고 45 내지 60 메쉬(mesh)의 크기로 과립화하였다. 45 내지 60 메쉬의 세푸록심 악세틸 입자의 수율을 향상시키기 위하여 분쇄 및 가공에 의해 생성된 미립자(즉, 60 메쉬 스크린을 통과한 분획)를 재과립화하여 최종적으로 532 g을 수득하였다.

<79> <실시예 2> 세푸록심 악세틸 과립의 제조 2

<80> 주성분으로 비결정질 세푸록심 악세틸 고형분산체 대신에 무정형 세푸록심 악세틸 원료 (Orchid Chemicals & Pharmaceuticals사, India)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 조성과 양으로 동일하게 세푸록심 악세틸 과립을 제조하였다.

<81> <실시예 3> 세푸록심 악세틸 과립의 제조 3

<82> 봉해제로 알긴산 대신에 가교화된 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스(AVEBE사)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 조성과 양으로 동일하게 세푸록심 악세틸 과립을 제조하였다.

<83> <실시예 4> 세푸록심 악세틸 과립의 제조 4

<84> 봉해제로 알긴산 대신에 소듐 스타치 글리콜레이트(Penwest사)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 조성과 양으로 동일하게 세푸록심 악세틸 과립을 제조하였다.

<85> <실시예 5> 세푸록심 악세틸 과립의 제조 5

<86> 비이온성 계면활성제로 자당지방산 에스테르 대신에 솔비탄 모노팔미테이트(sorbitan monopalmitate, Il shin emulsifier사)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 조성과 양으로 동일하게 세푸록심 악세틸 과립을 제조하였다.

<87> <실시예 6> 세푸록심 악세틸 과립의 제조 6

<88> 비이온성 계면활성제로 자당지방산 에스테르 대신에 솔비탄 모노스테아레이트 (sorbitan monostearate, Il shin emulsifier사)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 조성과 양으로 동일하게 세푸록심 악세틸 과립을 제조하였다.

<89> <실시예 7> 세푸록심 악세틸 과립의 제조 7

<90> 비이온성 계면활성제로 자당지방산 에스테르 대신에 솔비탄 트리스테아레이트 (sorbitan tristearate, Il shin emulsifier사)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 조성과 양으로 동일하게 세푸록심 악세틸 과립을 제조하였다.

<91> <실시예 8> 세푸록심 악세틸 과립의 제조 8

<92> 계면활성제로 폴록사머 407 대신에 HCO-50(NIKKOL사)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 조성과 양으로 동일하게 세푸록심 악세틸 과립을 제조하였다.

<93> <실시예 9> 세푸록심 악세틸 과립의 제조 9

<94> 계면활성제로 폴록사머 407 대신에 트윈 20(ICI사)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1의 조성과 양으로 동일하게 세푸록심 악세틸 과립을 제조하였다.

<95> <실시예 10> 세푸록심 악세틸 과립의 피복 제조 1

<96> 상기 실시예 1에서 제조된 세푸록심 악세틸 과립물 532 g에 대해 유드래짓(Eudragit, 등록상표) L30D-55 (Rothem사) 177.3 (고형분말로서 53.2) g, 트리아세틴 (Triacetin, 가소제)

5.32 g, 종류수 355 g으로 구성된 피복액을 이용하여 일본 달톤 (DALTON)사의 NQ-160 유동 베드(bed) 층에서 하층 분무(bottom spray) 하였다. 이때, 입구 온도는 36 내지 39 °C, 출구 온도는 24 내지 28 °C, 액주입량은 0.7 내지 0.8 ml/분, 분무 공기압(spraying air)은 40 내지 50 psi인 조건 하에서 피복을 실시하여 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체인 유드래짓 (Eudragit, 등록상표) L30D-55로 피복된 캡슐을 얻었다.

<97> <실시예 11> 세푸록심 악세틸 과립의 피복 제조 2

<98> 피복물질로 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 프탈레이트(Shin-Etsu사)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 10과 동일한 방법으로 실시하여 피복된 캡슐을 얻었다.

<99> <실시예 12> 세푸록심 악세틸 과립의 피복 제조 3

<100> 피복물질로 부틸 메타크릴레이트-(2-디메틸 아미노에틸)메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트 공중합체인 유드래짓(Eudragit, 등록상표) E-100(Röhm사)을 사용한 것을 제외하고는 실시예 10과 동일한 방법으로 실시하여 피복된 캡슐을 얻었다.

<101> <실시예 13> 세푸록심 악세틸 과립의 피복 제조 4

<102> 피복물질로 에틸셀룰로즈(IPI사)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 10과 동일한 방법으로 실시하여 피복된 캡슐을 얻었다.

<103> <제제예 1> 건조시럽의 제조 1

<104> 상기 실시예 10에서 제조된 세푸록심 악세틸 피복물 590.52 g에 660.8 g의 수크로즈 분말, 2.1 g의 옥수수전분, 14.0 g의 스테비오사이드, 114.8 g의 투티-프룻티 향료(tutti-frutti flavor, 대도물산)를 골고루 혼합하였다. 여기에 나머지 성분인 8.4 g의 구연산, 9.1 g의 구연산나트륨을 첨가하여 혼합함으로써 세푸록심 악세틸의 경구용 건조시럽을 제조하였다.

<105> <제제예 2> 건조시럽의 제조 2

<106> 상기 실시예 11에서 제조된 세푸록심 악세틸 피복물 1,181 g에 7 g의 크산탄검, 14 g의 옥수수전분, 1.4 g의 라우릴황산나트륨, 7 g의 메틸셀룰로즈, 4,812 g의 수크로즈 분말을 골고루 혼합한 후 355 g의 실리콘 혼탁액 30%(다우코닝사, 상품명 LS-300 에멀젼)를 가하면서 과립을 제조하고 약 55 °C에서 건조시켰다. 여기에 나머지 성분인 284 g의 사이다향코톤 분말, 284 g의 드링크향 분말, 71 g의 구연산, 43 g의 구연산나트륨을 첨가하여 혼합함으로써 세푸록심 악세틸의 경구용 건조시럽을 제조하였다.

<107> <시험예 1> 수용액 중에서의 안정성 시험

<108> 상기 제제예 2의 방법으로 제조된 세푸록심 악세틸의 제제와 대조군으로서 GSK사의 진네트(Zinnat, 등록상표) 건조시럽을 각각 세푸록심 악세틸로서 150 mg 해당량으로 5 μ l의 정제수에 혼탁시켰다. 각 혼탁액을 실온에 방치하면서 1일째, 2일째, 4일째, 그리고 6일째에 세푸록심 악세틸의 정제수로 방출되어 용해된 양을 UV 검출기로 확인하였다. 이때, 278 nm 파장에서 분석하였으며, 방출량 (%)은 총 함량을 100%로 하고 일정시간이 지난 후 이로부터 빠져나온 방출량을 측정하여 상대값으로 기록하였다.

<109> 그 결과, 도 1에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 세푸록심 악세틸 제제는 환자들이 실제 복용하는 보관 조건에서 대조군 이상으로 안정하였다. 또한, 높은 안정성으로 인해 맛의 변화를 보이지 않아 수용액 상태에서 불안정한 세푸록심 악세틸 제제에 적합함을 알 수 있다.

<110> <시험 예 2> 인산염 완충액에서의 용출시험

<111> 상기 제제예 1의 방법으로 제조된 세푸록심 악세틸의 제제와 대조군으로서 GSK사의 진네트(Zinnat, 등록상표) 건조시럽을 각각 세푸록심 악세틸로서 150 mg 해당량으로 비교 용출시험을 수행하였다. 이때, 0.05 mol/l의 인산이수소칼륨 완충액 (pH 7.0) 900 mL을 용출액으로 사용하고, 37 ± 0.5 °C에서 100 rpm으로 대한약전 제 7개정의 용출시험법 중 제 2법에 기재된 바에 따라 수행하였다.

<112> 이로부터 얻은 용출액은 UV 검출기를 이용하여 278 nm 파장에서 분석하였다.

<113> 그 결과, 도 2에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 세푸록심 악세틸 제제는 대조군과 유사한 정도의 양호한 용출성을 나타내었다.

<114> <시험 예 3> 쓴맛 차폐 효과시험

<115> 상기 제제예 1 및 2의 방법으로 제조된 세푸록심 악세틸의 제제와 대조군으로서 GSK사의 진네트(Zinnat, 등록상표) 건조시럽을 각각 세푸록심 악세틸로서 150 mg 해당량으로 하여 쓴맛 차폐 효과를 확인하기 위한 관능검사를 수행하였다.

<116> 구체적으로, 제제예 1의 제제, 제제예 2의 제제 및 진네트 건조시럽을 세푸록심 악세틸로서 150 mg 해당량에 정제수 5 mL를 가하여 혼탁시켜 시럽을 제조하였다. 20-30 세의 성인

남녀 각 5인씩에게 제조된 시럽을 10초간 입에 머무르게 하고 뱉은 직후 고미의 강도를 초반 고미강도, 1분 후 고미의 강도를 후반 고미강도로 하여 평가하고 그 결과를 표 1에 나타내었다

<117> 쓴 맛이 있다고 의사 표현한 사람이 2인 이하일 때는 A, 3 내지 5인일 때는 B, 6 내지 8 인일 때는 C, 9 내지 10인일 때는 D로 평가하였다.

<118> 【표 1】

	초반 고미강도	후반 고미강도
제제예 1	A	A
제제예 2	A	A
진네트(등록상표)	A	C

<119> 표 1의 결과로부터, 본 발명의 제제가 대조 제제보다 낮은 고미를 나타냄을 알 수 있다.

<120> <시험 예 4> 생체이용률을 평가하기 위한 동물 실험

<121> 상기 제제예 1의 방법으로 제조된 세푸록심 악세틸의 제제와 대조군으로서 GSK사의 진네트(Zinnat, 등록상표) 건조시럽을 각각 세푸록심 악세틸로서 20 mg/kg로 랫트(Rat)에 투여하였다. 랫트는 SD를 사용하였으며 투여시 제제를 물 2 ml에 분산시켜 경구용 존데(sonde)를 사용하여 경구투여하였다. 투여 후, 30, 60, 120, 180, 300, 420분 후 일정량의 혈액을 채취하여 문헌(*J. Kor. Pharm. Sci.*, Vol. 29, No. 4, 361-365(1999))의 방법에 따라 전처리하여 시료를 얻었다. 이 혈액 시료를 상기 문헌의 방법에 따라 액체 크로마토그래피로 분석하였다. 컬럼으로는 이너트실(Insertsil) ODS-2 (4.6x250 mm) C₁₈, 이동상으로 0.05 M 암모늄인산염 완충액

(pH 3.2): 아세토니트릴(86:14)을 사용하여 1.0 ml/분의 유속으로 50 μ l씩 주입하면서 280 nm 파장에서 UV 검출기로 분석하였다.

<122> 그 결과, 도 3과 하기 표 2에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 세푸록심 악세틸 건조 시럽용 제제는 대조 제제보다 높은 생체이용률을 나타내었다.

<123> 【표 2】

	AUC _{7h} (μ g.hr/ml) ^{*1}	T _{max} (hr) ^{*2}	C _{max} (μ g/ml) ^{*3}
제제 예 1	11.3 \pm 2.5	1.0 \pm 0.0	3.7 \pm 0.3
진네트 (등록상표)	7.3 \pm 2.5	1.0 \pm 0.0	2.9 \pm 1.1

* 1 : 투여후 7시간 까지의 약물의 혈장농도 곡선하의 면적
 * 2 : 최고 혈장농도에 이르는 시간
 * 3 : 최고 혈장농도

【발명의 효과】

<124> 상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 세푸록심 악세틸 과립은 약물의 안정성이 우수하고 쓴맛이 효과적으로 차폐되어 개선된 복약순응도를 나타내며 재현성 있는 생산이 가능하다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

비결정질 세포록심 악세틸 고형분산체 또는 무정형 세포록심 악세틸, HLB가 1 내지 8 범위이고 융점이 35 내지 80 ℃인 비이온성 계면활성제, 및 봉해제를 혼합 용융시켜 제조된 세포록심 악세틸 파립.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서,

HLB가 1 내지 8 범위이고 융점이 35 내지 80 ℃인 비이온성 계면활성제가 자당 지방산 에스테르류(sucrose fatty acid esters), 솔비탄 지방산 에스테르류(sorbitan fatty acid esters) 및 프로필렌글리콜 지방산 에스테르류(propylene glycol fatty acid esters)로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 세포록심 악세틸 파립.

【청구항 3】

제 1 항에 있어서,

봉해제는 미세결정 셀룰로오스, 가교화된 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 가교화된 폴리비닐 피클리돈, 이온교환수지, 알긴산 및 소듐 스타치 글리콜레이트(sodium starch glycolate)로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 세포록심 악세틸 파립.

【청구항 4】

제 1 항에 있어서,

비결정질 세푸록심 악세틸 고형분산체 또는 무정형 세푸록심 악세틸 1 중량부에 대해 HLB가 1 내지 8 범위이고 융점이 35 내지 80 ℃인 비이온성 계면활성제 1 내지 20 중량부, 및 봉해제 0.2 내지 20 중량부를 포함하는 것을 특징으로 하는 세푸록심 악세틸 과립.

【청구항 5】

제 1 항에 있어서,

HLB 8 이상인 계면활성제, 피복물질 및 약학적으로 허용가능한 첨가제를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 세푸록심 악세틸 과립.

【청구항 6】

제 5 항에 있어서,

피복 물질이 장용성 피복물질인 것을 특징으로 하는 세푸록심 악세틸 과립.

【청구항 7】

제 5 항에 있어서,

비결정질 세푸록심 악세틸 고형분산체 또는 무정형 세푸록심 악세틸 1 중량부에 대해 HLB 8 이상인 계면활성제 0.05 내지 2 중량부, 피복물질 0.2 내지 10 중량부 및 약학적으로 허용가능한 첨가제 0.02 내지 50 중량부를 포함하는 것을 특징으로 하는 세푸록심 악세틸 과립.

【청구항 8】

1) HLB가 1 내지 8 범위이고 융점이 35 내지 80 ℃인 비이온성 계면활성제에 열을 가해 용융시키는 단계; 2) 단계 1)의 용융된 계면활성제에 비결정질 세푸록심 악세

틸 고형분산체 또는 무정형 세포록심 악세틸과 봉해제의 혼합물을 첨가하여 분산시키는 단계;
및 3) 단계 2)의 용융혼합물을 냉각시킨 후 일정한 크기로 분쇄하여 과립을 제조하는 단계를
포함하는, 세포록심 악세틸 과립의 제조 방법.

【청구항 9】

제 7 항에 있어서,

단계 1)에서 HLB 8 이상인 비이온성 계면활성제를 가해 혼합 용융시키는 것을 특징으로 하는
방법.

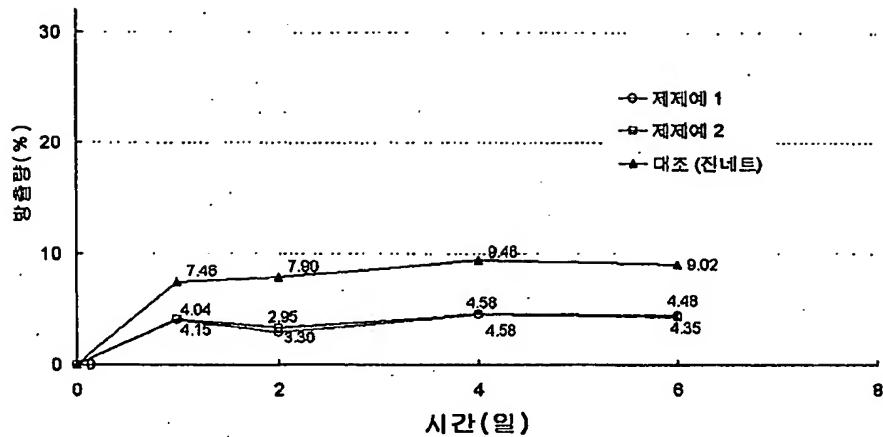
【청구항 10】

제 7 항에 있어서,

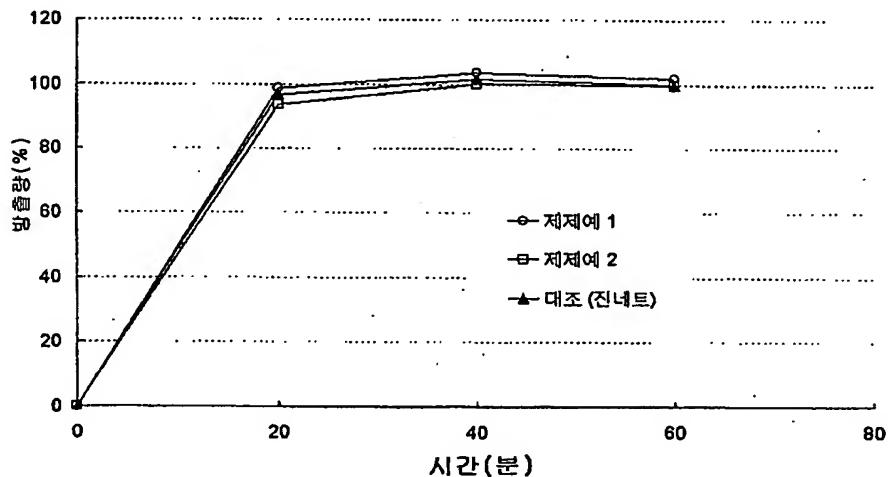
단계 1)에서 용융 온도는 60 내지 75 ℃인 것을 특징으로 하는 방법.

【도면】

【도 1】



【도 2】



【도 3】

